

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Brieka 25 mg trde kapsule  
Brieka 50 mg trde kapsule  
Brieka 75 mg trde kapsule  
Brieka 100 mg trde kapsule  
Brieka 150 mg trde kapsule  
Brieka 200 mg trde kapsule  
Brieka 225 mg trde kapsule  
Brieka 300 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 25 mg pregabalina.

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg pregabalina.

Ena trda kapsula vsebuje 75 mg pregabalina.

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg pregabalina.

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg pregabalina.

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg pregabalina.

Ena trda kapsula vsebuje 225 mg pregabalina.

Ena trda kapsula vsebuje 300 mg pregabalina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

25-mg kapsula je bele barve, velikosti 4 (14,5 mm) in ima na telesu oznako "PGB 25", izpisano s črnim črnilom.

50-mg kapsula je bele barve, velikosti 3 (16 mm) in ima na telesu oznako "PGB 50", izpisano s črnim črnilom. Telo je poleg tega označeno s črno krožno črto.

75-mg kapsula je bele in oranžne barve, velikosti 4 (14,5 mm) in ima na telesu oznako "PGB 75", izpisano s črnim črnilom.

100-mg kapsula je oranžne barve, velikosti 3 (16 mm) in ima na telesu oznako "PGB 100", izpisano s črnim črnilom.

150-mg kapsula je bele barve, velikosti 2 (18 mm) in ima na telesu oznako "PGB 150", izpisano s črnim črnilom.

200-mg kapsula je svetlooranžne barve, velikosti 1 (19,5 mm) in ima na telesu oznako "PGB 200", izpisano s črnim črnilom.

225-mg kapsula je bele in svetlooranžne barve, velikosti 1 (19,5 mm) in ima na telesu oznako "PGB 225", izpisano s črnim črnilom.

300-mg kapsula je bele in oranžne barve, velikosti 0 (21,5 mm) in ima na telesu oznako "PGB 300", izpisano s črnim črnilom.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### *Epilepsija*

Zdravilo Brieka je indicirano kot dodatno zdravljenje pri odraslih s parcialnimi napadi, s sekundarno generalizacijo ali brez nje.

#### *Generalizirana anksiozna motnja*

Zdravilo Brieka je indicirano za zdravljenje generalizirane anksiozne motnje (GAM) pri odraslih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Razpon odmerkov je od 150 do 600 mg na dan v dveh ali treh deljenih odmerkih.

#### *Epilepsija*

Zdravljenje s pregabalinom se lahko začne z odmerkom 150 mg na dan v dveh ali treh deljenih odmerkih. Glede na bolnikov odziv in prenašanje je mogoče odmerek čez 1 teden povečati na 300 mg na dan. Po dodatnem tednu je mogoče doseči največji odmerek 600 mg na dan.

#### *Generalizirana anksiozna motnja*

Razpon odmerkov je od 150 do 600 mg na dan v dveh ali treh deljenih odmerkih. Potrebo po zdravljenju je treba redno ponovno ovrednotiti.

Zdravljenje s pregabalinom je mogoče začeti z odmerkom 150 mg na dan. Glede na bolnikov odziv in prenašanje je mogoče odmerek čez 1 teden povečati na 300 mg na dan. Po dodatnem tednu je mogoče odmerek povečati na 450 mg na dan. Po še enem dodatnem tednu je mogoče doseči največji odmerek 600 mg na dan.

#### *Prenehanje uporabe pregabalina*

Če je treba pregabalin nehati uporabljati, ga je skladno s trenutno klinično prakso priporočljivo zmanjševati postopoma vsaj 1 teden, ne glede na indikacijo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

#### *Bolniki z okvaro ledvic*

Pregabalin se iz sistemskega obtoka odstrani predvsem z izločanjem nespremenjenega zdravila skozi ledvice. Očistek pregabalina je neposredno sorazmeren očistku kreatinina (glejte poglavje 5.2). Zato je treba bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic odmerek individualno prilagoditi glede na očistek kreatinina (OČ<sub>kr</sub>), kot prikazuje preglednica 1; očistek je treba določiti po naslednji formuli:

$$\text{OČ}_{\text{kr}}(\text{ml/min}) = \frac{1,23 \times [140 - \text{starost (leta)}] \times \text{telesna masa (kg)}}{\text{kreatinin v serumu } (\mu\text{mol/l})} \quad (\times 0,85 \text{ za ženske})$$

Hemodializa učinkovito odstrani pregabalin iz plazme (50 % zdravila v 4 urah). Bolnikom na hemodializi je treba dnevni odmerek pregabalina prilagoditi delovanju ledvic. Poleg dnevnega odmerka morajo takoj po vsaki 4-urni hemodializi dobiti dodaten odmerek (glejte preglednico 1).

*Preglednica 1. Prilagoditev odmerka pregabalina glede na delovanje ledvic*

Očistek kreatinina (Oč <sub>kr</sub> ) (ml/min)	Celotni dnevni odmerek pregabalina*		Odmerna shema
	Začetni odmerek (mg/dan)	Največji odmerek (mg/dan)	
≥ 60	150	600	2x ali 3x na dan
≥30 – < 60	75	300	2x ali 3x na dan
≥15 – < 30	25–50	150	1x ali 2x na dan
< 15	25	75	Enkrat na dan
Dodaten odmerek po hemodializi (mg)			
	25	100	Enkraten odmerek <sup>+</sup>

\* Celotni dnevni odmerek (mg/dan) je treba razdeliti, kot navaja odmerna shema, da dobimo mg/odmerek.

<sup>+</sup> Dodaten odmerek je enkraten dopolnilni odmerek.

#### *Bolniki z okvaro jeter*

Bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Brieka nista ugotovljeni pri otrocih (mlajših od 12 let) in mladostnikih (starih od 12 do 17 let). Podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, toda priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

#### *Starejša populacija (starejši od 65 let)*

Starejši bolniki lahko zaradi zmanjšane delovanja ledvic potrebujejo manjši odmerek pregabalina (glejte opis za bolnike z okvaro ledvic).

#### Način uporabe

Zdravilo Brieka se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Zdravilo Brieka je le za peroralno uporabo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### *Bolniki s sladkorno boleznijo*

V skladu z veljavno klinično prakso nekateri bolniki s sladkorno boleznijo, ki se jim med zdravljenjem s pregabalinom poveča telesna masa, potrebujejo prilagoditev hipoglikemičnih zdravil.

#### *Preobčutljivostne reakcije*

Po prihodu zdravila na trg so bile opisane preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom. Če se pojavijo simptomi angioedema, npr. otekanje obraza, okrog ust ali v zgornjih dihalih, je treba uporabo pregabalina nemudoma prekiniti.

#### *Omotica, zaspanost, izguba zavesti, zmedenost in poslabšanje mentalnih sposobnosti*

Zdravljenje s pregabalinom je bilo povezano z omotico in zaspanostjo, ki lahko v starejši populaciji poveča pogostnost neškodljivih poškodb (padcev). V obdobju po prihodu zdravila na trg so bili opisani tudi izguba zavesti, zmedenost in poslabšanje mentalnih sposobnosti. Zato je treba bolnikom naročiti, naj bodo previdni, dokler ne spoznajo možnih učinkov zdravila.

### *Z vidom povezani učinki*

V kontroliranih preskušanjih je bil delež bolnikov, ki so navajali zamegljen vid, večji med prejemniki pregabalina kot med prejemniki placeba; med nadaljnjo uporabo je zamegljen vid v večini primerov izginil. V kliničnih študijah, ki so vključevale oftalmološke preglede, je bila incidenca zmanjšane ostrine vida in sprememb vidnega polja med prejemniki pregabalina večja kot med prejemniki placeba; incidenca fundoskopskih sprememb pa je bila večja pri prejemnikih placeba (glejte poglavje 5.1).

Po prihodu zdravila na trg so prav tako poročali o neželenih učinkih na vid, vključno z izgubo vida, zamegljenostjo vida ali drugimi spremembami ostrine vida, od katerih so bile številne prehodne. Prenehanje uporabe pregabalina lahko povzroči izboljšanje ali izginotje teh simptomov.

### *Odpoved ledvic*

Opisani so bili primeri ledvične odpovedi, ki je bila po prenehanju uporabe pregabalina v nekaterih primerih reverzibilna.

### *Opustitev sočasnih antiepileptičnih zdravil*

Podatkov o opustitvi sočasnih antiepileptičnih zdravil, da bi dosegli monoterapijo s pregabalinom, potem ko je bil z dodatkom pregabalina dosežen nadzor napadov, ni dovolj.

### *Odtegnitveni simptomi*

Po prekinitvi kratkotrajnega in dolgotrajnega zdravljenja s pregabalinom so pri nekaterih bolnikih opazili odtegnitvene simptome. Zabeleženi so bili nespečnost, glavobol, navzea, anksioznost, driska, gripozni sindrom, živčnost, depresivnost, bolečine, konvulzije, hiperhidroza in omotica, ki nakazujejo telesno odvisnost. Bolnik mora biti s tem seznanjen na začetku zdravljenja.

Med uporabo pregabalina ali kmalu po prenehanju njegove uporabe se lahko pojavijo napadi krčev (konvulzije), vključno z epileptičnim statusom in konvulzijami grand mal.

Kar zadeva prekinitvev dolgotrajnega zdravljenja s pregabalinom, podatki kažejo, da sta incidenca in izrazitost odtegnitvenih simptomov lahko odvisni od odmerka.

### *Kongestivno srčno popuščanje*

Med obdobjem po prihodu zdravila na trg so bili pri nekaterih bolnikih, ki so dobivali pregabalin, opisani primeri kongestivnega srčnega popuščanja. Takšne reakcije se večinoma pojavijo pri starejših bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi, ki dobivajo pregabalin za nevropatško indikacijo. Pregabalin je treba pri takšnih bolnikih uporabljati previdno. Prenehanje uporabe pregabalina lahko takšno reakcijo odpravi.

### *Neželeni učinki pri bolnikih z okvaro hrbtenjače*

Pogostost neželenih učinkov na splošno, neželenih učinkov na osrednji živčni sistem in predvsem pojava zaspanosti se je povečala pri zdravljenju osrednje nevropatške bolečine po poškodbi hrbtenjače. To je mogoče pripisati učinku kombinacije zdravil, ki se jemljejo sočasno (npr. sredstva proti spastičnosti) in so pri tem zdravljenju potrebna.

### *Razmišljanje o samomoru in samomorilno obnašanje*

Pri bolnikih, ki so zaradi različnih indikacij dobivali antiepileptična zdravila, sta opisana razmišljanje o samomoru in samomorilno vedenje. Metaanaliza randomiziranih, s placebom kontroliranih študij antiepileptikov je pokazala tudi majhno povečanje tveganja za samomorilno razmišljanje in vedenje. Mehanizem tega tveganja ni znan in razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti večjega tveganja s pregabalinom.

Zato je treba bolnike nadzirati glede znakov razmišljanja o samomoru in samomorilnega obnašanja ter pretehtati ustrezno zdravljenje. Bolnikom (in njihovim negovalcem) je treba naročiti, da morajo poiskati zdravniško pomoč, če bi se pojavilo razmišljanje o samomoru ali samomorilno obnašanje.

#### *Zmanjšano delovanje spodnjega gastrointestinalnega trakta*

V obdobju po prihodu zdravila na trg so bili opisani primeri zmanjšane delovanja spodnjega gastrointestinalnega trakta (npr. zapora črevesa, paralitični ileus, zaprtost), če je bil pregabalin uporabljen hkrati z zdravili, ki lahko povzročijo zaprtost, npr. z opioidnimi analgetiki. Če je predvidena kombinirana uporaba pregabalina in opioidov, je treba razmisliti o ukrepih za preprečevanje zaprtosti (zlasti pri ženskah in pri starejših osebah).

#### *Nepravilna uporaba, možnost zlorabe ali odvisnost*

Opisani so bili primeri nepravilne uporabe, zlorabe in odvisnosti. Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo zlorabe substanc in bolnika je treba nadzirati glede simptomov nepravilne uporabe, zlorabe ali odvisnosti od pregabalina (opisani so bili pojav tolerance, povečevanje odmerka in povpraševanje po zdravlilu).

#### *Encefalopatija*

Opisani so bili primeri encefalopatije, večinoma pri bolnikih z osnovnimi motnjami, ki lahko izzovejo encefalopatijo.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Pregabalin se pretežno izloča nespremenjen v urinu, se pri človeku zanemarljivo presnavlja (< 2 % odmerka se pojavi v urinu v obliki presnovkov), ne zavira presnove zdravil *in vitro* in ni vezan na beljakovine v plazmi. Zato ni verjetno, da bi povzročal ali bil podvržen farmakokinetičnim medsebojnim delovanjem.

#### *Študije in vivo in populacijska farmakokinetična analiza*

Skladno s tem v študijah *in vivo* niso ugotovili klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj med pregabalinom in fenitoinom, karbamazepinom, valprojsko kislino, lamotriginom, gabapentinom, lorazepamom, oksikodonom ali etanolom. Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da peroralni antidiabetiki, diuretiki, insulin, fenobarbital, tiagabin in topiramamat nimajo klinično pomembnega vpliva na očistek pregabalina.

#### *Peroralni kontraceptivi, noretisteron in/ali etinilestradiol*

Sočasna uporaba pregabalina s peroralnima kontraceptivoma noretisteronom in/ali etinilestradiolom ne vpliva na farmakokinetiko ne enega ne drugega kontraceptiva v stanju dinamičnega ravnovesja.

#### *Zdravila, ki vplivajo na osrednje živčevje*

Pregabalin lahko stopnjuje učinke etanola in lorazepama. V kontroliranih kliničnih preskušanjih večkratni peroralni odmerki pregabalina, uporabljeni sočasno z oksikodonom, lorazepamom ali etanolom, niso klinično pomembno vplivali na dihanje. Med obdobjem po prihodu zdravila na trg so bili opisani primeri dihalne odpovedi in kome pri bolnikih, ki so jemali pregabalin in druge depressive osrednjega živčevja. Kaže, da pregabalin aditivno prispeva k okvari kognitivnega in grobega motoričnega delovanja, ki jo povzroča oksikodon.

#### *Medsebojna delovanja pri starejših osebah*

Specifičnih študij farmakodinamičnega medsebojnega delovanja pri starejših prostovoljcih ni bilo. Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Potencialno tveganje za človeka ni znano, zato morajo ženske v rodni dobi uporabljati učinkovito kontracepcijo.

### Nosečnost

O uporabi pregabalina pri nosečnicah ni ustreznih podatkov. Študije na živalih so pokazale reproduktivne toksične učinke (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Zdravila Brieka se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je očitno potrebno (če korist za mater jasno odtehta možno tveganje za plod).

### Dojenje

Pregabalin se pri človeku izloča v materinem mleku (glejte poglavje 5.2). Vpliv pregabalina na novorojenčke/dojenčke ni znan. Odločiti se je treba ali za prenehanje dojenja ali za prenehanje uporabe pregabalina, upošteva je koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

### Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivih pregabalina na plodnost žensk ni.

V kliničnem preskušanju za oceno vpliva pregabalina na gibljivost semenčic so bili zdravi moški izpostavljeni pregabalinu v odmerku 600 mg/dan. Po 3 mesecih zdravljenja niso ugotovili vpliva na gibljivost semenčic.

Študija plodnosti pri podganjih samicah je pokazala neželene reproduktivne učinke. Študije plodnosti pri podganjih samcih so pokazale neželene reproduktivne in razvojne učinke. Klinični pomen teh izsledkov ni znan (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Brieka ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Povzroči lahko omotico in zaspanost in tako lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo, ne upravljajo z zapletenimi stroji in ne sodelujejo pri drugih potencialno nevarnih dejavnostih, dokler ne vedo, kako to zdravilo vpliva na njihovo zmožnost za takšne dejavnosti.

## **4.8 Neželeni učinki**

Klinični program pregabalina je zajel več kot 8900 bolnikov, izpostavljenih pregabalinu; 5.000 od teh je bilo vključenih v dvojno slepa, s placebo kontrolirana preskušanja. Najpogosteje opisana neželena učinka sta bila omotica in zaspanost. Neželeni učinki so bili po navadi blagi do zmerni. V vseh kontroliranih študijah skupaj je bil delež prekinitev zaradi neželenih učinkov 12 % med bolniki, ki so dobivali pregabalin, in 5 % med bolniki, ki so dobivali placebo. Omotica in zaspanost sta bila tista neželena učinka, ki sta najpogosteje povzročila prekinitev zdravljenja v skupini prejemnikov pregabalina.

V spodnji preglednici so po organskih sistemih in pogostnosti navedeni vsi neželeni učinki, ki so se pojavili pri več kot enem bolniku in z incidenco, večjo kot pri placebo (zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Našteti neželeni učinki so lahko povezani tudi z osnovno boleznijo in/ali sočasno uporabljenimi zdravili.

Pogostost neželenih učinkov na splošno, neželenih učinkov na osrednji živčni sistem in predvsem pojava zaspanosti se je povečala pri zdravljenju osrednje nevropatske bolečine po poškodbi hrbtenjače (glejte poglavje 4.4).

Dodatni neželeni učinki, zabeleženi po prihodu zdravila na trg, so v spodnjem seznamu navedeni s poševno pisavo.

## Preglednica 2. Neželeni učinki pregabalina

Organski sistem	Neželeni učinki
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b> Pogosti	nazofaringitis
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b> Občasni	nevtropenija
<b>Bolezni imunskega sistema</b> Občasni	<i>preobčutljivost</i>
Redki	<i>angioedem, alergijska reakcija</i>
<b>Presnovne in prehranske motnje</b> Pogosti	povečanje apetita
Občasni	neješčnost, hipoglikemija
<b>Psihiatrične motnje</b> Pogosti	evforično razpoloženje, zmedenost, razdražljivost, dezorientiranost, nespečnost, manjši libido
Občasni	halucinacije, napad panike, nemir, agitiranost, depresija, potrto, vzneseno razpoloženje, <i>agresivnost</i> , nihanje razpoloženja, depersonalizacija, težave pri iskanju besed, nenormalne sanje, večji libido, anorgazmija, apatija
Redki	dezinhibicija
<b>Bolezni živčevja</b> Zelo pogosti	omotica, zaspanost, glavobol
Pogosti	ataksija, nenormalna koordinacija, tremor, dizartrija, amnezija, okvara spomina, motnje pozornosti, parestezija, hipestezija, sedacija, motnja ravnotežja, letargija
Občasni	sinkopa, stupor, mioklonus, <i>izguba zavesti</i> , psihomotorična hiperaktivnost, diskinezija, posturalna omotica, intencijski tremor, nistagmus, kognitivna motnja, <i>poslabšanje mentalnih sposobnosti</i> , motnja govora, hiporefleksija, hiperestezija, pekoč občutek, agevzija, <i>splošno slabo počutje</i>
Redki	<i>konvulzije, parozmija, hipokinezija, dizgrafija</i>
<b>Očesne bolezni</b> Pogosti	zamegljen vid, diplopija
Občasni	izguba perifernega vida, motnja vida, oteklost oči, defekt vidnega polja, zmanjšanje ostrine vida, bolečine v očeh, astenopija, fotopsija, suho oko, močnejše solzenje, draženje oči



<b>Organski sistem</b>	<b>Neželeni učinki</b>
Redki	<i>izguba vida, keratitis, oscilopsija, spremenjeno dojetanje globine, midriaza, strabizem, občutek svetlosti pri gledanju</i>
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b> Pogosti	vrtočlavinica
Občasni	hiperakuza
<b>Srčne bolezni</b> Občasni	tahikardija, atrioventrikularni blok prve stopnje, sinusna bradikardija, <i>kongestivno srčno popuščanje</i>
Redki	<i>podaljšanje QT</i> , sinusna tahikardija, sinusna aritmija
<b>Žilne bolezni</b> Občasni	hipotenzija, hipertenzija, vročinski oblivi, zardevanje, hlad na periferiji
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> Občasni	dispneja, epistaksa, kašelj, zamašenost nosu, rinitis, smrčanje, suhost nosu
Redki	<i>pljučni edem, tiščanje v žrelu</i>
<b>Bolezni prebavil</b> Pogosti	bruhanje, <i>navzea</i> , zaprtost, <i>driska</i> , flatulenca, napihnjenost trebuha, suhost ust
Občasni	gastroezofagealna refluksna bolezen, prekomerno izločanje slin, hipestezija v ustih
Redki	ascites, pankreatitis, <i>oteklost jezika</i> , disfagija
<b>Bolezni kože in podkožja</b> Občasni	papulozen izpuščaj, urtikarija, hiperhidroza, <i>srbenje</i>
Redki	<i>Stevens-Johnsonov sindrom</i> , hladen znoj
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> Pogosti	mišični krč, artralgijska bolečina v hrbtu, bolečine v okončini, spazem vratu
Občasni	oteklost sklepov, mialgija, trzanje mišic, bolečine v vratu, togost mišic
Redki	rabdomioliza
<b>Bolezni sečil</b> Občasni	inkontinenca urina, dizurija
Redki	odpoved ledvic, oligurija, <i>zastoj urina</i>
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b> Pogosti	erektilna disfunkcija

<b>Organski sistem</b>	<b>Neželeni učinki</b>
Občasni	spolna disfunkcija, zapoznena ejakulacija, dismenoreja, bolečine v dojkah
Redki	amenoreja, izcedek iz dojk, povečanje dojk, <i>ginekomastija</i>
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
Pogosti	periferni edemi, edemi, nenormalna hoja, padec, občutek pijanosti, nenormalno počutje, utrujenost
Občasni	generalizirani edemi, <i>edem obraza</i> , tiščanje v prsih, bolečina, zvišana telesna temperatura, žeja, mrzlica, astenija
<b>Preiskave</b>	
Pogosti	povečanje telesne mase
Občasni	zvišana kreatin-fosfokinaza v krvi, zvišana alanin-aminotransferaza v krvi, zvišana aspartat-aminotransferaza v krvi, zvišana glukoza v krvi, zmanjšanje števila trombocitov, zvišanje kreatinina v krvi, znižanje kalija v krvi, zmanjšanje telesne teže
Redki	zmanjšanje števila belih krvnih celic

Po prenehanju tako kratkotrajnega kot dolgotrajnega zdravljenja s pregabalinom so pri nekaterih bolnikih opazili odtegnitvene simptome. Zabeleženi so bili nespečnost, glavobol, navzea, anksioznost, driska, gripozni sindrom, konvulzije, živčnost, depresija, bolečina, hiperhidroza in omotica, ki nakazujejo telesno odvisnost. Bolnik mora biti s tem seznanjen na začetku zdravljenja.

Kar zadeva prekinitev dolgotrajnega zdravljenja s pregabalinom, podatki kažejo, da sta incidenca in izrazitost odtegnitvenih simptomov lahko odvisni od odmerka.

#### *Pediatrična populacija*

Varnostne značilnosti pregabalina, zabeležene v dveh pediatričnih študijah (študija farmakokinetike in prenašanja, n = 65; 1-letna odprta nadaljevalna študija varnosti, n = 54), so bile podobne kot v študijah pri odraslih (glejte poglavja 4.2, 5.1 in 5.2).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Med obdobjem po prihodu zdravila na trg so bili med najpogosteje zabeleženimi neželenimi učinki v primeru prevelikega odmerjanja pregabalina zaspanost, stanje zmedenosti, agitiranost in nemir.

V redkih primerih so poročali o komi.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja pregabalina mora obsegati splošne podporne ukrepe in lahko vključuje hemodializo, če je treba (glejte poglavje 4.2, preglednica 1).

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki. Oznaka ATC: N03AX16

Zdravilna učinkovina pregabalin je analog gama-aminobutanojske kisline ((S)-3-(aminometil)-5-metilheksanojska kislina).

#### Mehanizem delovanja

Pregabalin se veže na pomožno podenoto (beljakovino  $\alpha_2\text{-}\delta$ ) napetostno odvisnih kalcijevih kanalčkov v osrednjem živčevju.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### *Epilepsija*

##### *Dodatno zdravljenje*

Pregabalin so raziskali v 3 kontroliranih 12-tedenskih kliničnih preskušanjih z odmerjanjem 2x/dan ali 3x/dan. V celoti so bile značilnosti glede varnosti in učinkovitosti med uporabo 2x/dan in 3x/dan podobne.

Zmanjšanje pogostnosti napadov so ugotovili že po 1 tednu.

##### *Pediatrična populacija*

Učinkovitost in varnost pregabalina kot dodatnega zdravila za epilepsijo pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 12 let, in pri mladostnikih nista ugotovljeni. Neželeni učinki, zabeleženi v študiji farmakokinetike in prenašanja, ki je zajela bolnike v starosti od 3 mesecev do 16 let ( $n = 65$ ), so bili podobni kot pri odraslih. Rezultati 1-letne odprte študije varnosti pri 54 pediatričnih bolnikih z epilepsijo, starih od 3 mesece do 16 let, so pokazali večjo pogostnost neželenih učinkov "zvišana telesna temperatura" in "okužbe zgornjih dihal" kot v študijah pri odraslih (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

##### *Monoterapija (na novo diagnosticirani bolniki)*

Pregabalin so raziskali v 1 kontroliranem 56-tedenskem kliničnem preskušanju z odmerjanjem 2x/dan. Na podlagi opazovanega dogodka, 6-mesečnega obdobja brez napadov, pregabalin ni dosegel neinferiornosti v primerjavi z lamotriginom. Varnost in prenašanje pregabalina in lamotrigina sta bila podobna.

##### *Generalizirana anksiozna motnja*

Pregabalin so raziskali v 6 od 4- do 6-tedenskih kontroliranih preskušanjih, v 8-tedenski študiji pri starejših bolnikih in v dolgoročni študiji preprečevanja recidiva s 6-mesečno dvojno slepo fazo preprečevanja recidiva.

Ublažitev simptomov GAM, merjeno z lestvico HAM-A (*Hamilton Anxiety Rating Scale*) so opazili do 1. tedna.

V kontroliranih kliničnih preskušanjih (ki so trajala od 4 do 8 tednov) se je v obdobju od izhodišča do konca preskušanja celotna ocena po HAM-A izboljšala za vsaj 50 % pri 52 % prejemnikov pregabalina in pri 38 % prejemnikov placeba.

V kontroliranih preskušanjih je bil delež bolnikov, ki so navajali zamegljen vid, večji med prejemniki pregabalina kot med prejemniki placeba; med nadaljnjo uporabo je zamegljen vid v večini primerov izginil. Oftalmološke preiskave (vključno z določanjem ostrine vida, formalnim določanjem vidnega polja in fundoskopskim pregledom v dilataciji) so v kontroliranih kliničnih preskušanjih opravili pri več kot 3600 bolnikih. Med temi bolniki so zmanjšanje ostrine vida ugotovili pri 6,5 % prejemnikov pregabalina in pri 4,8 % prejemnikov placeba. Spremembe vidnega polja so odkrili pri 12,4 % prejemnikov pregabalina in pri 11,7 % prejemnikov placeba. Fundoskopske spremembe so ugotovili pri 1,7 % prejemnikov pregabalina in pri 2,1 % prejemnikov placeba.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika pregabalina v stanju dinamičnega ravnovesja je pri zdravih prostovoljcih, bolnikih z epilepsijo, ki dobivajo antiepileptična zdravila, in bolnikih s kroničnimi bolečinami podobna.

### Absorpcija

Na tešče uporabljeni pregabalin se hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 1 uri tako po uporabi enkratnega odmerka kot po uporabi več odmerkov. Ocenjena biološka uporabnost pregabalina po peroralni uporabi je  $\geq 90$  % in ni odvisna od odmerka. Po večkratni uporabi je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 24 do 48 urah. Hitrost absorpcije pregabalina se zmanjša, če je uporabljen s hrano;  $C_{\max}$  se zmanjša za približno 25-30 % in  $t_{\max}$  se podaljša na približno 2,5 ure. Vendar jemanje pregabalina s hrano nima klinično pomembnega vpliva na obseg absorpcije pregabalina.

### Porazdelitev

Predklinične študije so pokazale, da pregabalin pri miših, podganah in opicah prehaja skozi krvnomožgansko pregrado. Dokazano je, da pregabalin pri podganah prehaja skozi placento in je prisoten v mleku doječih podgan. Pri človeku je navidezni volumen porazdelitve pregabalina po peroralni uporabi približno 0,56 l/kg. Pregabalin ni vezan na beljakovine v plazmi.

### Biotransformacija

Pregabalin se pri človeku le zanemarljivo presnavlja. Po odmerku radioaktivno označenega pregabalina je približno 98 % v urinu izločene radioaktivnosti predstavljal nespremenjeni pregabalin. N-metilirani derivat pregabalina, ki je glavni presnovek pregabalina v urinu, je predstavljal 0,9 % odmerka. V predkliničnih študijah ni bilo znakov racemizacije S-enantiomera pregabalina v R-enantiomer.

### Izločanje

Pregabalin se iz sistemskega obtoka odstrani predvsem z izločanjem nespremenjenega zdravila skozi ledvice. Povprečni eliminacijski razpolovni čas pregabalina je 6,3 ure. Plazemski in ledvični očistek pregabalina sta neposredno sorazmerna očistku kreatinina (glejte točko 5.2, Okvara ledvic). Bolnikom z zmanjšanim delovanjem ledvic in bolnikom na hemodializi je odmerek treba prilagoditi (glejte poglavje 4.2, preglednica 1).

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika pregabalina je v območju priporočenih dnevnih odmerkov linearna. Interindividualne razlike v farmakokinetiki pregabalina so majhne (< 20 %). Farmakokinetiko po več odmerkih je mogoče napovedati iz podatkov za enkratni odmerek. Zato koncentracije pregabalina v plazmi ni treba rutinsko kontrolirati.

### Spol

Klinična preskušanja kažejo, da spol nima klinično pomembnega vpliva na koncentracijo pregabalina v plazmi.

### Okvara ledvic

Očistek pregabalina je neposredno sorazmeren očistku kreatinina. Poleg tega hemodializa učinkovito odstrani pregabalina iz plazme (po 4-urni hemodializi se koncentracija pregabalina v plazmi zmanjša za približno 50 %). Ker je izločanje skozi ledvice glavna pot odstranjevanja, je treba bolnikom z okvaro ledvic odmerek zmanjšati, po hemodializi pa ustrezen odmerek dodati (glejte poglavje 4.2, preglednica 1).

### Okvara jeter

Specifičnih farmakokinetičnih študij pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter niso izvedli. Pregabalina se ne presnovi v pomembni meri in se v urinu izloči pretežno kot nespremenjeno zdravilo, zato ni pričakovati, da bi okvarjeno delovanje jeter pomembno vplivalo na koncentracijo pregabalina v plazmi.

### Pediatrična populacija

Farmakokinetiko pregabalina so pri pediatričnih bolnikih z epilepsijo (starostne skupine: od 1 do 23 mesecev, od 2 do 6 let, od 7 do 11 let in od 12 do 16 let) ocenili v študiji farmakokinetike in prenašanja z odmerki 2,5, 5, 10 in 15 mg/kg/dan.

Ko je bil pregabalina pri pediatričnih bolnikih uporabljen peroralno in na tešče, je bil čas do največje koncentracije v plazmi na splošno v celotni skupini vseh starosti podoben, in sicer od 0,5 do 2 uri po odmerku.

$C_{max}$  in AUC pregabalina sta se v vseh starostnih skupinah z naraščanjem odmerka povečevali linearno. Ker je bil na telesno maso prilagojeni očistek zdravila pri pediatričnih bolnikih, lažjih od 30 kg, za 43 % večji kot pri bolnikih s telesno maso  $\geq 30$  kg, je bila AUC pri pediatričnih bolnikih, lažjih od 30 kg, za 30 % manjša.

Povprečni terminalni razpolovni čas pregabalina je bil pri pediatričnih bolnikih do 6. leta starosti približno 3 do 4 ure, pri pediatričnih bolnikih, starih 7 let ali več, pa od 4 do 6 ur.

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da je očistek kreatinina pomembna sospremenljivka očistka peroralnega pregabalina, telesna masa je bila pomembna sospremenljivka za navidezni volumen porazdelitve peroralnega pregabalina, ta razmerja pa so bila pri pediatričnih in odraslih bolnikih podobna.

Farmakokinetika pregabalina pri bolnikih do 3 mesecev starosti ni raziskana (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.1).

### Starejši bolniki (po 65. letu starosti)

Očistek pregabalina se s starostjo praviloma zmanjšuje. Zmanjšanje peroralnega očistka pregabalina se sklada z zmanjšanjem očistka kreatinina, ki je povezan z naraščajočo starostjo. Bolniki, ki imajo starostno oslabelelo delovanje ledvic, lahko potrebujejo manjši odmerek pregabalina (glejte poglavje 4.2, preglednica 1).

### Doječe matere

Farmakokinetiko 150 mg pregabalina, uporabljenega na 12 ur (dnevni odmerek 300 mg) so ocenili pri 10 doječih ženskah, ki so bile vsaj 12 tednov po porodu. Dojenje je na farmakokinetiko pregabalina vplivalo le malo ali sploh nič. Pregabalina se je izločal v materino mleko s povprečno koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 76 % tiste v materini plazmi. Ob predpostavki o povprečnem uživanju mleka 150 ml/kg/dan je ocenjeni odmerek za dojenčka iz materinega mleka ob materinem jemanju 300 mg/dan 0,31 mg/kg/dan, ob jemanju največjega odmerka 600 mg/dan pa 0,62 mg/kg/dan. Ocenjena odmerka sta približno 7 % celotnega materinega dnevnega odmerka na podlagi mg/kg.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V običajnih študijah farmakološke varnosti na živalih so živali pregabalin v klinično relevantnih odmerkih dobro prenašale. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah in opicah so opazili učinke na osrednjem živčevju, vključno s hipoaktivnostjo, hiperaktivnostjo in ataksijo. Po dolgotrajni izpostavljenosti pregabalinu, ki je bila  $\geq 5$ -kratnik povprečne izpostavljenosti človeka med uporabo največjega priporočenega kliničnega odmerka, so opazili večjo incidenco atrofije mrežnice, ki je pri starih albino podganah pogosta.

Pregabalin pri miših, podganah ali kuncih ni bil teratogen. Fetotoksični učinki so se pri podganah in kuncih pojavili šele pri izpostavljenosti, ki je bila dovolj nad izpostavljenostjo pri človeku. V študijah prenatalne/postnatalne toksičnosti je pregabalin povzročil razvojno toksičnost za potomstvo podgan pri izpostavljenostih, ki so bile  $> 2$ -krat večje od največje priporočene izpostavljenosti pri človeku.

Neželene učinke na plodnost podganjih samcev in samic so opazili le pri izpostavljenostih, ki so dovolj presegale terapevtsko izpostavljenost. Neželeni učinki na reproduktivne organe samcev in parametre sperme so bili reverzibilni in so se pojavili le pri izpostavljenostih, ki so dovolj presegale terapevtsko izpostavljenost, ali so bile povezane s spontanimi degenerativnimi dogajanja v reproduktivnih organih podganjih samcev. Zato ocenjujejo, da je klinični pomen teh učinkov majhen ali ga sploh ni.

Na podlagi izsledkov skupine preizkusov *in vitro* in *in vivo* pregabalin ni genotoksičen.

S pregabalinom so izvedli dveletne študije kancerogenosti pri miših in podganah. Pri podganah niso opazili tumorjev ob izpostavljenostih, ki so bile do 24-kratnik povprečne izpostavljenosti človeka ob največjem priporočenem kliničnem odmerku 600 mg/dan. Pri miših ob izpostavljenostih, ki so bile podobne povprečni izpostavljenosti pri človeku, niso opazili večje incidence tumorjev, ob večjih izpostavljenostih pa so opazili večjo incidenco hemangiosarkoma. Negenotoksični mehanizem nastanka tumorjev, izzvanih s pregabalinom, pri miših vključuje spremembe trombocitov in spremljajočo proliferacijo endotelijskih celic. Teh sprememb trombocitov niso opazili pri podganah, prav tako jih na podlagi kratkoročnih in maloštevilnih dolgoročnih kliničnih podatkov niso opazili pri človeku. Ni znakov, ki bi kazali na spremljajoče tveganje za človeka.

Pri mladih podganah se vrste toksičnosti kvalitativno ne razlikujejo od tistih, ki so bile opažene pri odraslih podganah. Vendar pa so mlade podgane bolj občutljive. Ob terapevtskih izpostavljenostih so bili dokazi kliničnih znakov osrednjega živčevja, in sicer hiperaktivnosti in bruksizma ter nekaterih sprememb rasti (prehodno zavrtje pridobivanja telesne mase). Učinke na estrusni cikel so opazili ob 5-kratniku terapevtske izpostavljenosti pri človeku. Zmanjšano odzivnost na slušni dražljaj so opazili pri mladih podganah od 1 do 2 tedna po izpostavljenosti, ki je bila  $> 2$ -kratnik terapevtske izpostavljenosti pri človeku. Devet tednov po izpostavljenosti ta učinek ni bil več opazen.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Vsebina kapsule

manitol

koprosesirani škrob (predgelirani škrob in koruzni škrob)

smukec

#### Ovojnica kapsule

želatina

titanov dioksid (E171)

Velja le za 75-mg, 100-mg, 200-mg, 225-mg in 300-mg kapsule  
rdeči železov oksid (E172)

#### Črnilo

šelak

črni železov oksid (E172)

kalijev hidroksid

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

*25 mg*

Pretisni omoti iz aluminija/PVC, ki vsebujejo 14, 21, 30, 56, 60, 84, 90 ali 100 trdih kapsul.

Plastenka iz HDPE s pokrovčkom iz LDPE ali z navojno zaporko iz PP vsebuje 100 trdih kapsul.

*50 mg*

Pretisni omoti iz aluminija/PVC, ki vsebujejo 14, 21, 30, 56, 60, 84, 90 ali 100 trdih kapsul.

Plastenka iz HDPE s pokrovčkom iz LDPE ali z navojno zaporko iz PP vsebuje 100 trdih kapsul.

*75 mg*

Pretisni omoti iz aluminija/PVC, ki vsebujejo 14, 21, 30, 56, 60, 84, 90 ali 100 trdih kapsul.

Plastenka iz HDPE s pokrovčkom iz LDPE ali z navojno zaporko iz PP vsebuje 100 trdih kapsul.

*100 mg*

Pretisni omoti iz aluminija/PVC, ki vsebujejo 14, 21, 30, 56, 60, 84, 90 ali 100 trdih kapsul.

Plastenka iz HDPE s pokrovčkom iz LDPE ali z navojno zaporko iz PP vsebuje 100 trdih kapsul.

*150 mg*

Pretisni omoti iz aluminija/PVC, ki vsebujejo 14, 30, 56, 60 ali 100 trdih kapsul.

Plastenka iz HDPE s pokrovčkom iz LDPE ali z navojno zaporko iz PP vsebuje 100 trdih kapsul.

*200 mg*

Pretisni omoti iz aluminija/PVC, ki vsebujejo 14, 21, 30, 56, 60, 84, 90 ali 100 trdih kapsul.

Plastenka iz HDPE s pokrovčkom iz LDPE ali z navojno zaporko iz PP vsebuje 100 trdih kapsul.

*225 mg*

Pretisni omoti iz aluminija/PVC, ki vsebujejo 14, 21, 30, 56, 60, 84, 90 ali 100 trdih kapsul.

Plastenka iz HDPE s pokrovčkom iz LDPE ali z navojno zaporko iz PP vsebuje 100 trdih kapsul.

*300 mg*

Pretisni omoti iz aluminija/PVC, ki vsebujejo 14, 56, 60 ali 100 trdih kapsul.

Plastenka iz HDPE s pokrovčkom iz LDPE ali z navojno zaporko iz PP vsebuje 100 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islandija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/16/02231/001-073

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. 10. 2016

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

11. 6. 2015